






Composition for controlled release of an active substance and method for the preparation of such a composition

Patent number: JP7508533T
Publication date: 1995-09-21
Inventor:
Applicant:
Classification:
- International: **A61K9/20; A61K9/20**; (IPC1-7): A61K47/36; A61K9/22
- european: A61K9/20H6F4
Application number: JP19940503185T 19930702
Priority number(s): NL19920001195 19920703; WO1993NL00140 19930702

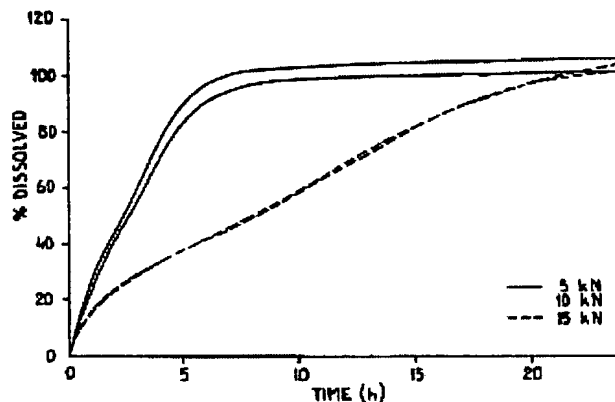
Also published as:

 WO9401092 (A1)
 EP0648116 (A1)
 US5585114 (A1)
 NL9201195 (A)
 EP0648116 (B1)

Report a data error here

Abstract not available for JP7508533T
Abstract of corresponding document: **US5585114**

PCT No. PCT/NL93/00140 Sec. 371 Date Feb. 28, 1995 Sec. 102(e) Date Feb. 28, 1995 PCT Filed Jul. 2, 1993 PCT Pub. No. WO94/01092 PCT Pub. Date Jan. 20, 1994 Composition for delayed release of an active substance, such as a medicament, the active substance being incorporated in a polysaccharide matrix which is formed by an essentially crystalline straight-chain glucan, in particular an alpha -glucan which has a helix structure, such as amyloextrin or a fraction having a helix structure obtained from amylose V. The composition can contain an amount of active substance of from 0.1 to 80% by weight and the active substance can, depending of the hydrophilicity, have a molecular weight of up to 500 to 1500 daltons. The active substance is released from the composition at a constant rate.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平7-508533

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成7年(1995)9月21日

(51) Int.Cl.*

A 6 1 K 47/36
9/22

識別記号

庁内整理番号

F I

C 7433-4C

F 9455-4C

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平6-503185
(86) (22) 出願日 平成5年(1993)7月2日
(85) 翻訳文提出日 平成6年(1994)12月27日
(86) 国際出願番号 PCT/NL 93/00140
(87) 国際公開番号 WO 94/01092
(87) 国際公開日 平成6年(1994)1月20日
(31) 優先権主張番号 9201195
(32) 優先日 1992年7月3日
(33) 優先権主張国 オランダ (NL)

(71) 出願人 ネーデルランドセ・オルガニザティエ・フ
ール・テゲバスターナトウールベテンシヤ
ツベリーク・オンデルツエク・ティエヌオ
ー

オランダ国エヌエル-2628 ブイケイ デル
フト・シエマケルストラート97

(72) 発明者 ベゼマー, アリー・コルネリス
オランダ国エヌエル-3958 シーシー アメ
ロンゲン・ブルゲルメースター ジエイエ
イチアール エイチ ブイ デイ ボツシ
ユストラート111

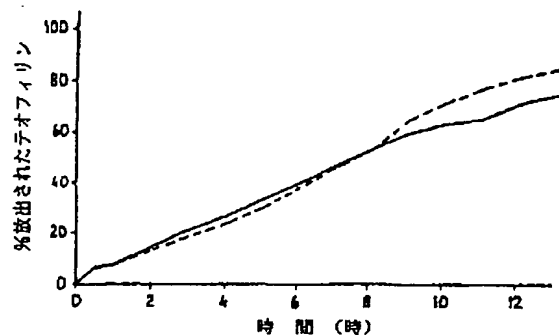
(74) 代理人 弁理士 小田島 平吉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 活性物質を制御して放出するための組成物およびそのような組成物の調製方法

(57) 【要約】

薬剤のような活性物質を徐放出するための組成物であり、活性物質は本質的に結晶質の直鎖グルカン、特にアミロデキストリンまたはアミロースVから得られるヘリックス構造を有する画分のようなヘリックス構造を有する α -グルカンにより形成された多糖マトリックス中に包含されている。組成物は0.1から80重量%の量の活性物質を含むことができ、そして活性物質は親水性に応じて最高500または1,500ダルトンの分子量を有することができる。活性物質は一定速度で組成物から放出される。



請求の範囲

1. マトリックス原料が本質的に結晶質の直鎖グルカンを含んで成ることを特徴とする、活性物質が多量マトリックスに包含されている、活性物質を制御放出するための組成物。
2. グルカンが α -グルカンである請求の範囲第1項記載の組成物。
3. グルカンが本質的にヘリックス構造を有する請求の範囲第1または2項記載の組成物。
4. マトリックス原料がアミロデキストリンまたはヘリックス構造を有するアミロースから得た部分を含んで成る請求の範囲第3項記載の組成物。
5. マトリックス原料が5-25重量%の水を含有する請求の範囲第1ないし4項のいずれか1項記載の組成物。
6. 放出パターンを改変するラクトースまたは α -アミラーゼのような1種以上の助剤も含有する請求の範囲第1ないし5項のいずれか1項記載の組成物。
7. 活性物質が0.1-80重量%、好ましくは0.5-50重量%の量で存在する請求の範囲第1ないし6項のいずれか1項記載の組成物。
8. 活性物質が1,500ダルトン未満の分子量、特に1,000未満の分子量を有する請求の範囲第1ないし7項のいずれか1項記載の組成物。
9. 活性物質が薬剤である請求の範囲第1ないし6項のいずれか1項記載の組成物。
10. 本質的に結晶質の直鎖グルカンを造粒し、造粒前または後に活性物質と混合し、そして造粒した混合物を所望の形態にする、前記請求の範囲のいずれか1項に記載の組成物の調製法。

4号明細書およびオランダ国特許出願公開第87,02294号明細書（英国特許出願公開第2,195,853号明細書と同じ）開示されている。経口投与のための薬剤の放出を制御するマトリックスとして、最高に改良された澱粉を使用することはJ. HerwanおよびJ. P. ReasonによりInt. J. Pharmaceut. 56, 51-63および65-70(1989)に記載されている。

直鎖澱粉成分であるアミロースも活性化合物のキャリアー材料として提案された。英国特許第1,072,795号明細書は“老化(retrograded)”アミロース、すなわち会合したアミロースの使用を記載している。欧州特許出願公開第343,993号明細書は“ガラス状(glassy)”アミロース、すなわち無定形アミロースの1種を活性物質の徐放性材料として使用することを記載している。

活性物質の徐放性のための周知組成物は、しばしば活性物質の放出が理想的な零次反応速度（すなわち単位時間あたりに一定量が放出される）で進行するのではなく、一次反応速度（すなわち単位時間あたりに放出量が減少する）か、あるいはそれより悪いという不利を生じ、さらにマトリックスとして使用する材料はしばしば高価である。

本発明の目的は活性物質をできる限り零次曲線に従い放出し、かつ健康および/または環境に無害であり、そしてさらに使用に際して経済的である組成物、およびそれらを調製する方法を提供することである。

そのためこの目的は、活性物質を中に包含するマトリックスが本質的に結晶質の直鎖グルカンを含んで成ることを特徴とする本発明の組成物により達成される。このグルカンは好ましくは α -グルカンであり、特に α -1,4-グルカンであり、そして好ましくは本質的にヘリックス構造を有する。 α -1,4-グルカンは、それぞれが1-位および4-位を介し

活性物質を制御して放出するための組成物および

そのような組成物の調製方法

本発明は活性物質を制御環境に徐々に放出させる（delayed released、以下徐放性という）組成物に関し、その活性物質は多量マトリックス中に包含されている。

活性物質の徐放性組成物、例えば哺乳動物の胃腸管に経口投与するための徐放性薬剤は、とりわけ活性物質の投与を小回数服用で行うことができ、そして目的とする環境により一定濃度が得られるので有利である。

徐放性組成物には多様な形態が知られている。徐放性の形態の1つは、中に活性物質を含有するマトリックスの存在から成ることができ、そのマトリックスは含水環境中でゆっくりと溶解し、したがって活性物質が遅れた様式で放出される。この種の組成物は、例えば欧州特許出願公開第241,179号明細書に開示されている。マトリックスがキサンタンのような天然多糖で形成されているこの種の組成物は、国際特許出願公開第87,05212号明細書に開示されている。それら組成物の変形で、とりわけ英国特許出願第2,241,485号明細書に開示されているのは、活性物質が水性スラリー付きの不溶性カプセル中に包埋されているものである。

徐放性のための別の組成物は例えば欧州特許出願公開第381,182号明細書に開示されているような、活性物質が便食により放出される組成物である。

徐放性組成物のマトリックス原料がセルロースまたはセルロース誘導体のような β -グルカンであるものは、特に国際特許出願公開第88,1028

で α -架橋により結合している無水グルコース単位から構成されている本質的に直鎖の多糖であると理解されている。別の直鎖グルカン類（多糖）も、例えば β -1,3-グルカン類のようにヘリックス構造をとることができると考えられるならば使用できる。

一般的に適当な α -1,4-グルカン類は、澱粉成分および澱粉誘導体である。 α -1,4-グルカンは例えばアミロースであることができる。アミロースは100-1000オーダーの重合度（DP）である α -1,4-無水グルコース単位の直鎖である。アミロースの形状についてはいわゆるアミロースV（Avebe）であり、これは無定形構造をもち、そして硫酸マグネシウムにより水性溶液から沈殿するアミロースである。アミロースVから誘導できる結晶構造をもつ生成物を使用する。いわゆるヘリックスアミロースまたは結晶質アミロースは、水に溶解し、そして1-ブタノールのような複合剤（complex-forming agent）で複合化（complexing）してアミロースから得ることができ、その後複合剤は注意深く吸着・乾燥するか、あるいはエタノール、メタノールまたはアセトンで処理することにより除去できる。複合剤を使用するアミロースの分画は、V. Dvonchら、J. Am. Chem. Soc., 72, 1748-1750(1950)およびS. Lanskyら、同上、71, 4068-4075(1949)に開示されている。

本発明の組成物に使用する結晶質および/またはヘリックスアミロースは、複合剤を使用する方法と同様に澱粉から直接得ることもでき、さらに複合体を洗浄してアミロペクチンを除去することが含まれる。

水性溶液からアミロースを沈殿させて、結晶質のヘリックスアミロースを調製するために適当な複合剤は当該技術分野において周知である。それらには1,1,2,2-テトラクロロエタン、シクロヘキサノール、1,1,1-および

び1,1,2-トリクロロエタン、ベンゼン、クロロホルム、フルオロベンゼン、 α -キシレン、2,3-ジメチルブタン、 C_3 - C_6 アルコール類およびフェノール類（ブタノール、アミルアルコール、シクロヘキサノール、ヘキサノールおよび2-オクタノールのような）、イソプロピルケトン、キノリン、クロラール水和物、酸などがある。例えばJ. Muetgeert, *Advances in Carbohydrate Chemistry*, 第16巻, Melville, N.Y. Acad. Press 編集 (1961) を参照のこと。

分枝グルカン類を脱分枝することにより得られる糖導体、特にアミロペクチンも適している。そのためにはアミロペクチンの α -1,6結合を、好ましくは酵素的に分解し (Ishiyashi, S. ら, *Cereal Chem.* 63, 71-74 (1986) およびオランダ特許第160,815号および同165,500号明細書を参照のこと)、直鎖デキストリンであるアミロデキストリンを生成する。これは最大が15から25の間であり、そして最大が45から75の間である15-75オーダーの平均鎖長 (DP) である。ヘリックスアミロースのようにアミロデキストリンは1回転が約6-7個の無水グルコース単位でヘリックスの形成が起こる。

本組成物の使用に適する結晶質の α -1,4-グルカンは、不適当な種類のグルカンとはそれらの赤外線スペクトル吸収により区別できる。結晶質アミロースおよびアミロデキストリンは、ちょうどシクロデキストリンのように約1150, 1080および1020 cm^{-1} に鋭い吸収があり、一方無定形アミロースはこれらの波長では広い、または識別できない吸収を表すだけである。

賢くべきことには、上記のような結晶質直鎖グルカンをマトリックス形成材料として含んで成る錠剤および他の投与製剤は、わずかに分解を

受けるか、あるいは分解を受けず、ならびに例えば通常消化管中で澱粉を分解する酵素である α -アミラーゼにより、または酸による攻撃をわずかに受けるか、あるいは受けないことが分かった。さらに錠剤は破壊に耐性であることがわかり、しばしば微結晶質セルロース (例えばAvicel: 商標) よりも破壊耐性が高いことが分かった。

好ましくはマトリックス原料は少なくとも5重量%の水を含有する。原料が5%未満の水を含有する場合は、使用可能な放出パターンが得られるが、強度は微結晶質セルロースよりも良くはなく、あるいは悪い。好ましくは原料は25重量%以下の、そしてより好ましくは20重量%以下の水を含有する。特にマトリックス原料は7-16重量%の水を含有する。

さらにマトリックス原料は他の増量剤および助剤を含むことができる。したがって例えば最高25重量%含量の非-結晶質アミロースの存在が妨害することはない。多くの種類の澱粉は約25%のアミロースを含有し、そしてこれらの澱粉をアミロペクチンを脱分枝することによりアミロデキストリンを調製するために使用するならば、澱粉をマトリックス形成材料の出発物質として使用する場合に残りのアミロースを除去する必要はない。

適当な助剤は、それ自体が活性物質の組成物用に周知の助剤であり、例えば硫酸マグネシウムのような潤滑剤、補助溶媒、pH調整剤、保存剤、崩壊剤、着色剤、芳香剤等である。

マトリックスから活性物質の放出パターンを改変する助剤は、例えばラクトースのようなそれ自体不活性な助剤であるか、あるいはマトリックス原料を内側から外側に分解することを補助できる α -アミラーゼのような活性な助剤であり、有利に存在することができる。

組成物をさらに保護するため、またはさらに放出を制御するために、あるいは例えば着色または味覚官能性を与えるためにコーティングを付して提供することもできる。組成物はまた、例えば顆粒状または粉末状の活性物質を含有するマトリックス原料を中に含むカプセル状態であることもできる。

本発明の組成物は例えば錠剤、粉末、顆粒、プラスターおよびインプラントのような任意の所望する形態であることができる。

錠剤は活性物質を、マトリックス原料としての直鎖グルカンおよび任意の他の助剤とともに直接混合して加工できる。しかし、好ましくは活性物質とマトリックス原料とを機械的に混合する前、または後に混合物を造粒し、そして次に錠剤にする。

実施例 I

75%の活性物質を含有するアミロデキストリンマトリックス錠剤からテオフィリンの放出を測定した。アミロデキストリンとテオフィリンの混合物を混合および乾燥造粒した後、造粒物を5kN、10kN、および15kNの力でそれぞれ圧縮した。錠剤は300mgの重量で、225mgのテオフィリン (=75%) および約9%の水を含んで成り、直径が9mmであった。錠剤から活性物質の放出は緩衝液のpHが6.8の水性緩衝液中で、24時間にわたって測定し、そして溶液中に出て行った元の量を百分率で第1図に表す。

実施例 II

10%の活性物質を含有するアミロデキストリンマトリックス錠剤からテオフィリンの放出を測定した。アミロデキストリンとテオフィリンの混合物を混合および乾燥造粒した後、造粒物を5kN、10kN、および15kNの力でそれぞれ圧縮した。錠剤は300mgの重量で、30mgのテオフィリン

活性物質はマトリックス原料中に實質的に任意の所望濃度で存在することができる。一般的に活性物質の量は、部分的には所望する用量に依存して、例えば組成物の0.1-80重量%に作成することができる。より具体的にはその量は0.5から50重量%の間である。この範囲内で、残存する活性物質の量に依存しない放出速度が得られ、すなわちこれは零次曲線を有する。これはまたは本発明の組成物の予期せぬ観点である。

本発明の組成物の放出速度は、マトリックス原料中の活性物質濃度、単位剤形 (特に表面積/容量比)、組成物の存在にかかる力、崩壊促進剤の存在 (例えばラクトースまたは α -アミラーゼ)、あるいは崩壊遅延剤 (例えばコーティング剤または不活性増量剤) の1つ以上のパラメーターを変化させることにより調整できる。

活性物質は様々な性質のものであることができる。例えば経口、経腸、経内または経皮的投与のための薬剤、診断薬、食品材料または状態調節剤、水または土壌に加えられる芳香剤、天然肥料または栄養素、保存剤、ワクチン物質、ホルモン、遺伝物質、制御剤、誘引剤、成長促進剤等であることができる。活性物質は有機または無機のいずれかであることができる。活性物質の混合物も本発明の組成物により投与することができる。放出は動物の胃腸管、あるいは植物または土壌のような水性媒体中で起こるが、空気中でも起こる。

本発明の組成物は特に低分子量物質 (例えば分子量が1,000ダルトン (D) 未満) を制御して放出するに適する。活性物質が水性媒体中に放出される場合は、活性化化合物の親水性も放出速度に重要である。したがって最高約1,500Daの分子量を有する親水性物質も効果的に放出されるが、疎水性物質に関しては、経験的な上限は約500Daである。

特表平7-508533 (4)

(=10%) および約32%の水(10.7%)を含んで成り、直径が9mmであった。錠剤から活性物質の放出は緩衝液のpHが6.8の水性媒質中で、24時間にわたって測定し、そして溶液中に出て行った元の量を百分率で第2図に表す。

実施例II

30%の活性物質を含有するアミロデキストリンマトリックス錠剤からパラセタモールの放出を測定した。アミロデキストリンとパラセタモールの混合物を混合した後、錠剤を10kNの力で打った。錠剤は300mgの重量で、90mgのパラセタモール(=30%) および約8%の水(10.7%)を含んで成り、直径が9mmであった。3個の錠剤から活性物質の放出を緩衝液のpHが6.8の水性媒質中で、8時間にわたって測定し、そして溶液中に出て行った元の量を百分率で第3図に表す。

実施例IV

30%の活性物質を含有するアミロデキストリンマトリックス錠剤からパラセタモールのインビボ吸収を測定した。アミロデキストリンとパラセタモールの混合物を混合した後、錠剤を10kNの力で打った。錠剤は333mgの重量で、100mgのパラセタモール(=30%)を含んで成り、直径が9mmであった。300mgのパラセタモール用量に対応するこれらの錠剤を試験患者が服用した。32時間にわたる累積的吸収を、測定した血液レベルをもとに計算した。この累積的吸収を第4図に示す。本発明の組成物を投与することにより生じた血液レベル() および直接投与により生じた血液レベル() を第5図に表す。

実施例V

それぞれ10および30%の活性物質を含有するアミロデキストリンマト

リックス錠剤をそれぞれ10kNおよび15kNの力で打った。錠剤は300mgの重量で、15mgのジアゼパム(=5%)を含んで成り、直径が9mmであった。錠剤から活性物質の放出は緩衝液のpHが6.8の水性媒質中で、20時間にわたって測定し、それを第9図に表す。

実施例IX

30重量%の活性物質を含有するアミロデキストリンマトリックス錠剤からブレドニソロンの放出を測定した。アミロデキストリンおよびブレドニソロンを混合した後、錠剤をそれぞれ10kNおよび15kNの力で打った。錠剤は300mgの重量で、90mgのブレドニソロン(=30%)を含んで成り、直径が9mmであった。錠剤から活性物質の放出は緩衝液のpHが6.8の水性媒質中で、20時間にわたって測定し、それを第10図に表す。

実施例X

80重量%の活性物質を含有するアミロデキストリンマトリックス錠剤からアトラジンの放出を測定した。アミロデキストリンおよびアトラジンを混合した後、錠剤をそれぞれ10kNおよび15kNの力で打った。錠剤は300mgの重量で、90mgのアトラジン(=30%)を含んで成り、直径が9mmであった。錠剤から活性物質の放出は緩衝液のpHが6.8の水性媒質中で、22時間にわたって測定し、それを第11図に表す。

実施例XI

100gのアミロデキストリンを2gのカーボン(carvone)と丸底フラスコ中で攪拌した。このように得られた混合物から面積が13cm²で、300g重量の錠剤を圧縮形成器(スベカット社、ケント、英国:Specat Ltd, Kent, GB)中で圧縮した。圧縮時間は5分間で、圧縮力は5から50kNで変化させた。

リックス錠剤からプロカインBCIの放出を測定した。アミロデキストリンとプロカインBCIを混合した後、錠剤を10kNの力で打った。錠剤は300mgの重量で、それぞれ30および90mgのプロカインBCI(=10および30%)を含んで成り、直径が9mmであった。錠剤から活性物質の放出は緩衝液のpHが6.8の水性媒質中で、8時間にわたって測定し、それを第6図に表す。

実施例VI

30%の活性物質を含有するアミロデキストリンマトリックス錠剤からのメチルパラベン放出を測定した。アミロデキストリンとメチルパラベンを混合した後、錠剤それぞれを10kNおよび15kNの力で打った。錠剤は300mgの重量で、90mgのメチルパラベン(=30%)を含んで成り、直径が9mmであった。錠剤から活性物質の放出は緩衝液のpHが6.8の水性媒質中で、20時間にわたって測定し、それを第7図に表す。

実施例VII

30%の重クロム酸カリウム塩を含有するアミロデキストリンマトリックス錠剤を調製した。アミロデキストリンおよび重クロム酸カリウム塩ならびに0.5%のステアリン酸マグネシウム(潤滑剤として使用する錠剤助剤)を混合した後、錠剤をそれぞれ10kNおよび15kNの力で打った。錠剤は300mgの重量で、90mgの重クロム酸カリウム塩(=30%)を含んで成り、直径が9mmであった。錠剤から活性物質の放出は緩衝液のpHが6.8の水性媒質中で、20時間にわたって測定し、それを第8図に表す。

実施例VIII

5重量%の活性物質を含有するアミロデキストリンマトリックス錠剤からジアゼパムの放出を測定した。アミロデキストリンおよびジアゼパ

ムをそれぞれ10kNおよび15kNの力で打った。錠剤は300mgの重量で、15mgのジアゼパム(=5%)を含んで成り、直径が9mmであった。錠剤から活性物質の放出は緩衝液のpHが6.8の水性媒質中で、20時間にわたって測定し、それを第9図に表す。

カーボンのガス相への放出は、隔壁で密閉された5-リットルのフラスコ中で測定した。ガス試料はシリンジを使用してフラスコから採取し、ガスクロマトグラフ(GCカラム:クロム(Chrom) WAF80-100メッシュで10%PPAP; 注入装置 240°C; カラム 160°C; 検出器 280°C; ガス流速 4.5ml/分; 参照: エタノール中の10mMカーボン溶液)で分析した。50kN(※)の力で圧縮した錠剤の放出プロフィール、および粉末(Δ)の比較を第12図に表す。比較的迅速な放出が最初の2時間で観察され、続いて少なくとも80時間のゆっくりとした零次反応速度放出が観察された。80時間にわたって全量6mgのカーボンの約1.7-2.5mgが錠剤から放出し、これは錠剤あたり約2.1-3.1・10⁻³g/h、すなわち2-14μg/cm²・hに相当する。カーボンの制御された放出は、例えばジャガイモの保存に重要である。放出速度はまた錠剤の多孔性および充填を硬化させることにより制御できる。

実施例XII

ヘリックス構造(準安定形)アミロースの調製:

a) 凝粉分画

22gの2-メチル-1-ブタノールを含有する1リットルの水中に、100gの澱粉を160°Cで溶解する。澱粉を安定化するために、0.1重量%の硫酸ナトリウムを加える。溶液を冷却した後、結晶質のアミロース-メチルブタノール複合体が沈殿する。沈殿を遠心により回収し、アミロベクテン(溶解している)を除去するために2-メチル-1-ブタノール溶液で数回洗浄する。複合体中の水は、続いて遠心(初回)または濾過によりエタノールで複合体を洗浄することにより除去する。このように複合体を結晶質アミロース-エタノール複合体に転換する。いわゆる準安定形(こ

の形態のアミロースは冷水中で一時的に安定であるためにそのようにいわれている)は、50℃にて五酸化燐の存在中で、エタノールを真空 (1mmHg) で除去することにより得られる。

b) アミロース分離

アミロースを粗原料として選択する場合は、アミロペクチンを除去するために必要な洗浄工程は省いてもよい。残りに関しては、方法は上記と同様である。

2-メチル-1-ブタノールに代えて使用できる多くの他の複合剤も注目できる。しかし各複合剤の臨界温度を考慮すべきである。したがって臨界温度の液体を使用し、そして臨界温度またはより高温度のアミロースを使用してよい。多くの複合剤の臨界温度を以下に要約する (J. Ewert, *Advances in Carbohydrate Chemistry*, 第16巻、アカデミック出版 (1961)、第300-305頁から引用) :

複合化剤 (100mlの水あたりの臨界温度) :

1-ブタノール (4.2)	イソプロピルケトン (0.6)
アミルアルコール (1.8)	シクロヘキサノール (0.5)
1-ヘキサノール (0.3)	フェノール (2.5)
2-オクタノール (0.04)	キノリン (0.6)
クロラル水和物 (5-8)	酪酸 (11)

実施例XIII

それぞれ2重量%または10重量%のテオフィリン-1水和物を含有するヘリックスアミロース、結晶質アミロース、実施例IXに記し調製した。顆粒状結晶質アミロースおよび過当量のテオフィリンを混合した後、錠剤を10kNの力で打った。錠剤は300mgの重量で、6または30mg

特表平7-508533 (5)

のテオフィリンを含んで成り、直径が9mmであった。錠剤から活性物質の放出は緩衝液のpHが6の水性媒体中で、13時間にわたって測定し、それを第13図に表す。図は2%錠剤 (通称錠) および10%錠剤 (破錠) のそれぞれについて累次放出を表す。

実施例XIV

10重量%のテオフィリン-1水和物を含有するヘリックスアミロース (結晶質アミロース、実施例IXに記し調製) を調製した。乾燥造粒した ("スラッグ: slugged") 結晶質アミロースおよび過当量のテオフィリンを混合した後、錠剤を10kNの力で打った。錠剤は300mgの重量で、30mgのテオフィリンを含んで成り、直径が9mmであった。錠剤から活性物質の放出は緩衝液のpHが6の水性媒体中で、13時間にわたって測定し、それを第14図に表す。図は累次放出を表す。

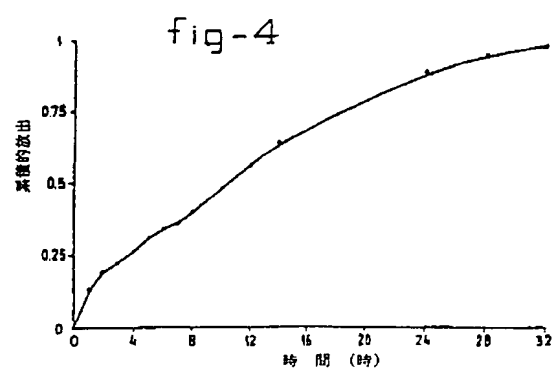
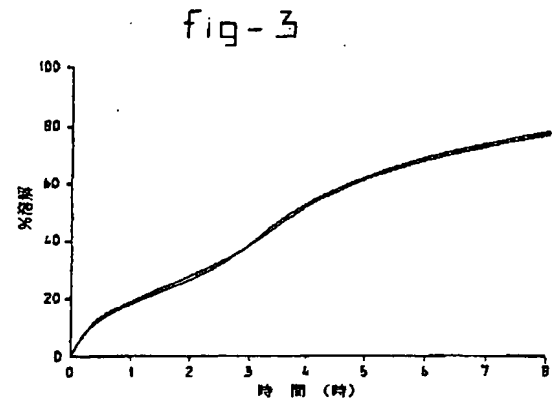
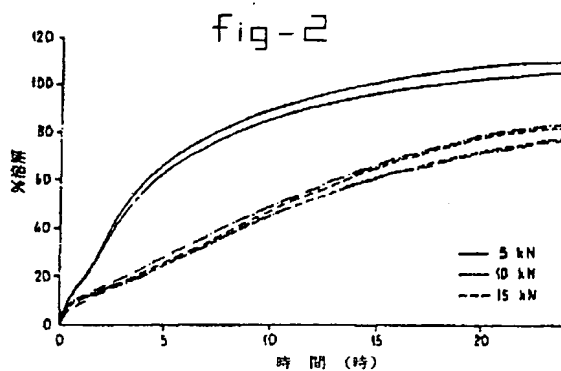
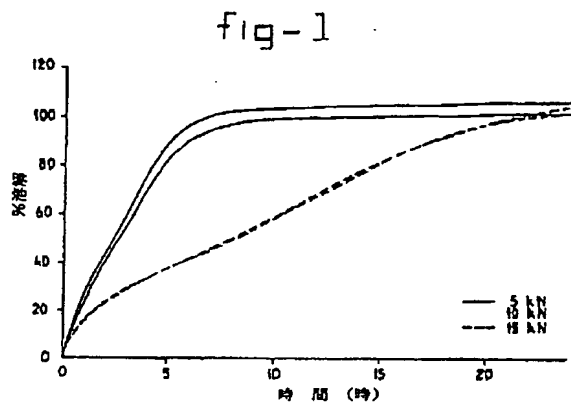


fig-5

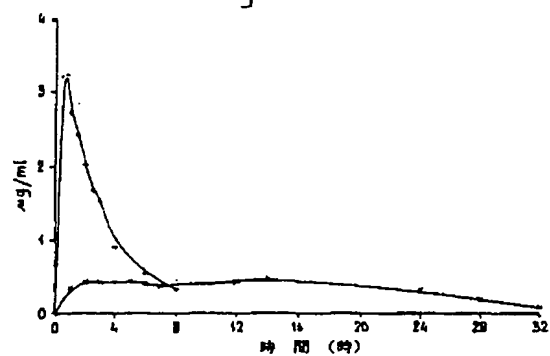


fig-7

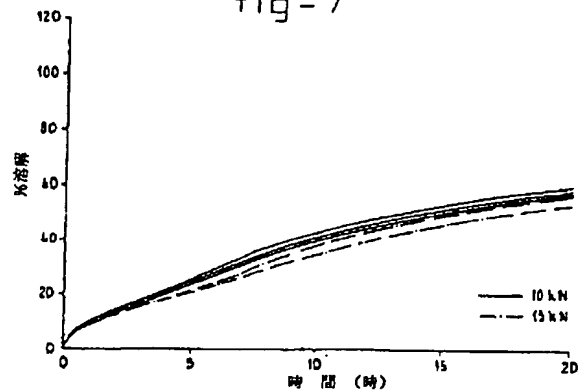


fig-6

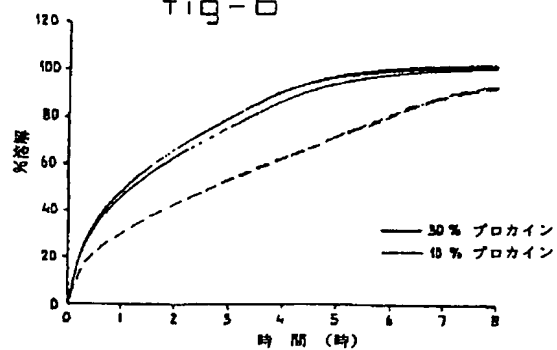


fig-8

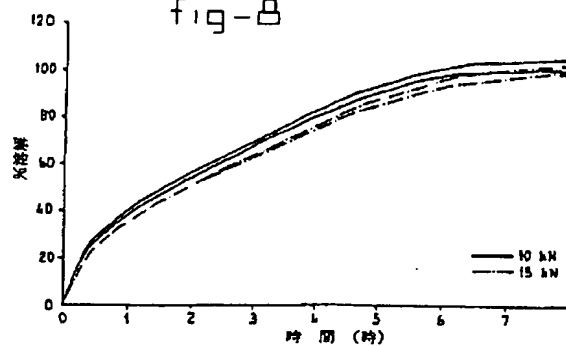


fig-9

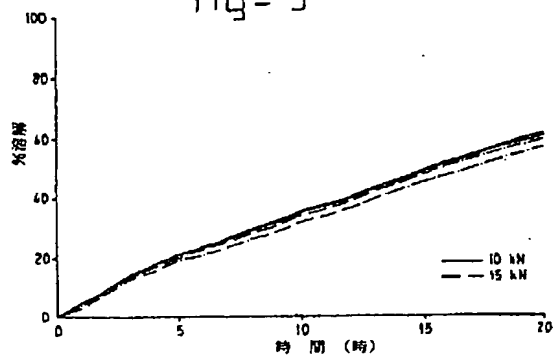


fig-11

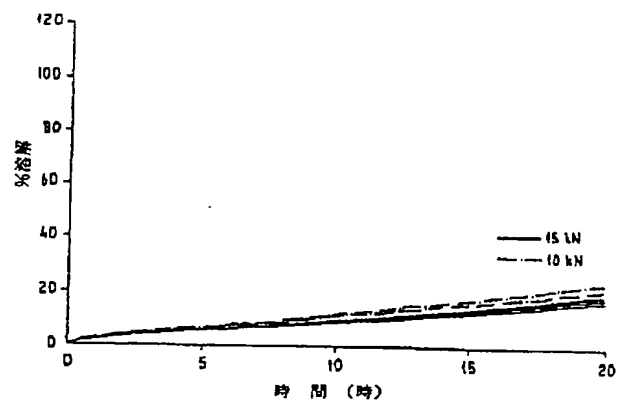


fig-10

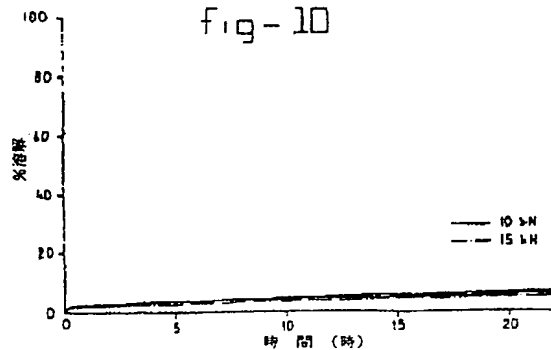


fig-12

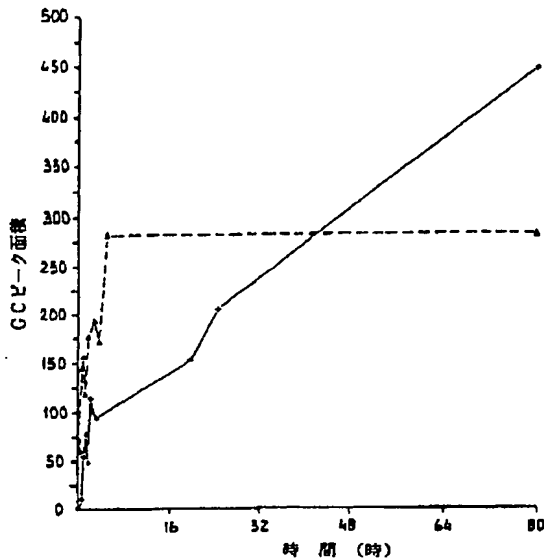


fig-13

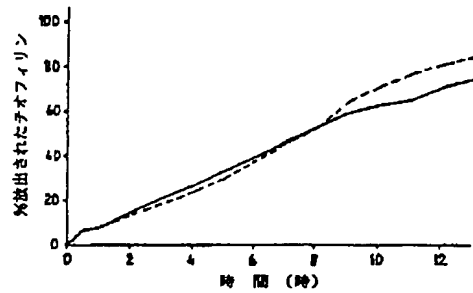
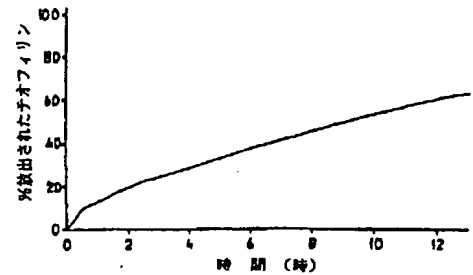


fig-14



補正書の写し (翻訳文) 提出書 (特許法第184条の8)

平成6年12月27日

特許庁長官 高 島 重 昭

1. 特許出願の表示

PCT/NL93/00140

2. 発明の名称

活性物質を制御して放出するための組成物およびそのような組成物の調製方法

3. 特許出願人

住 所 オランダ国エヌエル-2628ブイケイ デルフト・
シエマケルストラート97

名 称 ネーデルランドセ・オルガニザチエ・フール・テグバスター
ナトワールベテンシヤツペリーク・オンデルツエク・テイエヌオー

4. 代理人 〒107

住 所 東京都港区赤坂1丁目9番16号

日本自転車会館

氏 名 (6078)井理士 小田島 平吉

電 話 3585-2256

5. 補正書の提出年月日

1994年7月6日

6. 添付書類の目録

(1) 補正書の写し (翻訳文)

1通

請求の範囲

- マトリックス原料が少なくとも50重量%の結晶質の、本質的にヘリックス構造を有する直鎖α-グルカンを含んで成り、そして活性物質が組成物の0.1-80重量%で存在することを特徴とする、活性物質が多量マトリックスに含まれている、活性物質を制御放出するための組成物。
- マトリックス原料がアミロデキストリンまたはヘリックス構造を有するアミロースから得た画分を含んで成る請求の範囲第1項記載の組成物。
- マトリックス原料が5-25重量%の水を含有する請求の範囲第1または2項のいずれかに項記載の組成物。
- 放出パターンを改変するラクトースまたはα-アミラーゼのような、1種以上の助剤も含有する請求の範囲第1ないし3項のいずれか1項記載の組成物。
- 活性物質が0.5-50重量%の量で存在する請求の範囲第1ないし4項のいずれか1項記載の組成物。
- 活性物質が1,500ダルトン未満の分子量、特に1,000未満の分子量を有する請求の範囲第1ないし5項のいずれか1項記載の組成物。
- 活性物質が薬剤である請求の範囲第1ないし5項のいずれか1項記載の組成物。
- 本質的に結晶質の直鎖α-グルカンを造粒し、造粒前または後に活性物質と混合し、そして造粒した混合物を所望の形態にする、前記請求の範囲のいずれか1項に記載の組成物の調製法。

国际调查报告

PCT/RL 93/00140

5. CLAIMING DERIVATIVE MATTER <i>Of priority documents specify only, without list*</i> According to International Patent Classification (IPC) in its last Edition/Classification and IPC Int.Cl. 8 A61K/20		
6. PRIOR DISCLOSURE Abstracts Disclosed/Not Disclosed		
Classification System Int.Cl. 8	Classification System A61K	
Derivatives Disclosed/Not Disclosed in the extent that such Derivatives are included in the Field of Invention		
8. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Category* <i>Character of Document, its indication, where appropriate, of the relevant paragraph</i> <i>Reference to Class No.</i>		
X	US, A, 3 490 742 (NICHOLS O.K.) 20 January 1970 see column 3, line 55 - line 69 see column 4, line 29 - line 50 see column 9; example 7	1,2,5-10 6
X	GB, A, 1 072 795 (EASTMAN KODAK COMPANY) 23 June 1964 cited in the application see page 2, line 59 - line 97 see page 6; example 6 see claims 1,2	1,2,6-10
X	EP, A, 0 343 993 (AGRICULTURAL AND FOOD RESEARCH COUNCIL) 29 November 1989 see column 3, line 18 - line 26 see column 7 - column 8; example 2 see claims 1,3	1,2,5-10
* "Relevant" signifies that the document is: "A" Document defining the general state of the art which is not, according to the prior art, a particular invention. "X" Document defining the general state of the art which is not, according to the prior art, a particular invention. "L" Document which may show disclosure of priority rights or which is cited to indicate the prior art of the invention. "Y" Document which is not a patent document, but which is cited to indicate the prior art of the invention. "Z" Document which is not a patent document, but which is cited to indicate the prior art of the invention.		
9. CERTIFICATION Date of the latest Commission of the International Search <i>Date of Issuing of the International Search Report</i> 23 AUGUST 1993 <i>1, 89 83</i> International Searching Authority <i>Signature of Authorised Officer</i> EUROPEAN PATENT OFFICE <i>BOULES D.</i>		

8. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <i>Character of Document, its indication, where appropriate, of the relevant paragraph</i> <i>Reference to Class No.</i>		
X	WO, A, B 705 212 (EURAND ITALIA SPA) 11 September 1987 cited in the application see page 4, paragraph 5 - page 5, paragraph 2 see page 16 - page 17; examples 11-14 see claims 1,6,7	1,3-10
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 12, no. 249 22 October 1988 8 JP, A, 63 104 925 (TOKYO TAMAKE CO LTD) 10 May 1988 see abstract	1-4,6,8,9,10
Y	WO, A, B 900 046 (RIKER LABORATORIES INC) 12 January 1989 see page 6 - page 9; example 1	6
Y	US, A, 3 493 652 (HARTSHORN C.W.) 2 February 1970 see column 7; example 7	6
A	WO, A, B 503 414 (SCH CORPORATION) 15 August 1986	

国际调查报告

NL 9300140
SA 76488

This report is the present family members referred to in the present document and in the above-mentioned international search report.
 The numbers are as mentioned in the European Patent Office (EPO) file no.
 The European Patent Office is to be responsible for these publications which are hereby given for the purpose of information. 23/08/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
US-A-3490742	20-01-70	None	
GB-A-1072795		None	
EP-A-0343993	29-11-89	WO-A- 8911289 30-11-89 GB-A, B 2220350 10-01-90 JP-T- 3505448 28-11-91 US-A- 5108758 28-04-92	
WO-A-8705212	11-09-87	AU-B- 603098 08-11-90 CA-A- 1316108 13-04-93 DE-A- 3780893 10-09-92 EP-A, B 0261213 30-03-88 JP-T- 63503225 24-11-88 US-A- 6047248 10-09-91	
WO-A-8900045	12-01-89	DE-A- 3721874 12-01-89 AU-A- 2124583 30-01-89 EP-A- 0370049 30-05-90	
US-A-3493652	03-02-70	None	
WO-A-8503414	15-08-85	CA-A- 1231934 26-01-88 EP-A- 0168893 05-02-88 JP-T- 81501078 29-05-86 US-A- 4689235 25-08-87	

For more details about this report, see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/93

フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, H U, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, US, VN

(72) 発明者 レルク, コンラート・フエルディナンド
オランダ国エヌエール9321ジージー パイ
ゼ・ブラームラーン8

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.